

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Duesberg)

**Untersuchungen
zur Wirksamkeit von oral verabreichtem
1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-
hydrochlorid (Novadral)**

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

Vorgelegt von
HERBERT ALBRECHT
aus Königstein/Taunus

Mainz 1965



Dekan: Professor Dr. G. Korting
Referent: Privatdozent Dr. E. F. Gersmeyer
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg

DIE MEDIZINISCHE WELT



Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Prof. Dr. E. Volhard · Prof. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck

26. März 1966 · Nr. 13

Untersuchungen zur Wirksamkeit von oral verabreichtem 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol- hydrochlorid (Novadral)

*Aus der I. Med. Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
(Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg)*

Privatdozent Dr. E. F. Gersmeyer und H. Albrecht

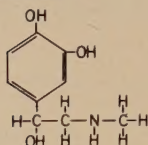
Die Therapie der arteriellen Hypotonie mit vasokonstriktorischen Pharmaka hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Ihr Ausmaß wird deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, wie machtlos der Arzt früher den normovolämischen Kollaps- und Schockzuständen gegenüberstand, die beispielsweise bei Sepsis, Myokardinfarkt oder hypotonen und hypodynamen Kreislaufdysregulationen der verschiedensten Genese auftraten. Heute steht dem Therapeuten ein reiches Angebot solcher Pharmaka zur Verfügung, die es ihm ermöglichen, insbesondere auch dem älteren Menschen zu helfen,

Für Literaturangaben:

Med. Welt 17 (N.F.): 657—663 (1966)

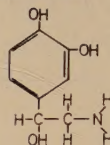
der schwer gefährdet ist, wenn er seinen Erforder-
nisdruck trotz ausreichenden intravasalen Volumens nicht erreicht.

Adrenalin



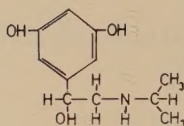
(-)-1-(3,4'-Dihydroxyphenyl)-
2-methylamino-äthanol

Nor-Adrenalin



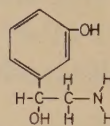
(-)-1-(3,4'-Dihydroxyphenyl)-
2-amino-äthanol

Alupent®



(-)-1-(3,5'-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-
2-isopropylamino-äthanol

Novadral®



(±)-1-(3'-Hydroxyphenyl)-
2-amino-äthanol

Abb. 1: Strukturformeln von Adrenalin und Noradrenalin
und jeweils einem in der pharmakologischen Wirkung
ähnlichen Derivat

Gute und nachgewiesene Erfolge mit Vaso-
pressoren wurden fast ausschließlich in der Klinik
und mit parenteraler Applikation (gesteuerte In-
fusion) erzielt. Die ärztliche Praxis hingegen ist bei
den an hypotonen Kreislaufstörungen erkrankten
Patienten in erster Linie auf die perorale Verab-
reichung angewiesen. Besonders geeignet schien
zahlreichen Publikationen (1, 21, 27) zufolge das
1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-amino-äthanol-hydrochlorid
(Novadral) zu sein, das ausschließlich an der Ge-
fäßperipherie angreift und angeblich keine Neben-
wirkungen zeigen soll (5). Aber schon Spitzbarth
und Schoner (25) und Heinecker und Nanay (9) stell-

ten bei Untersuchungen von Novadral mit Monoaminoxidasehemmer-Substanzen (MAOH) in ihren Vorversuchen peroral keine Wirkung fest. Das Ausbleiben eines Blutdruckeffektes nach peroraler Medikation mit Novadral am eigenen Krankengut sowie die Widersprüche im Schrifttum veranlaßten eine kritische klinische Untersuchung, insbesondere hinsichtlich der Blutdruckwirksamkeit dieses noradrenalinähnlichen Katechinamins bei oraler Zufuhr.

Das Noradrenalinderivat Novadral wirkt qualitativ wie Noradrenalin und zeigt damit eine rein vaso-konstriktorische Wirkung. Mit Ausnahme der Koronararterien werden alle Gefäße, auch die des venösen Systems, quantitativ unterschiedlich verengt, was an dem mit glatter Gefäßmuskulatur besonders reichlich ausgestatteten Hochdrucksystem am deutlichsten meßbar ist. Es bildet sich ein Widerstandshochdruck aus, und der Blutrückfluß zum Herzen wird infolge Venokonstriktion gefördert. Gleichzeitig mit der Blutdruckerhöhung tritt eine reflektorische Bradykardie ein. Der Stoffwechsel wird nicht gesteigert; der Blutzucker bleibt unbeeinflusst. Die Motilität des Darmes nimmt nicht ab (3, 6, 11). Gegenüber Noradrenalin soll Novadral langsamer abgebaut werden und durch die Stabilisierung gleichmäßiger zur Resorption kommen (5). Novadral wird als ein „herzschonendes“ Kreislaufmittel im Vergleich zu Adrenalin angesehen (26). Parenteral gegeben wirkt Novadral somit qualitativ wie l-Noradrenalin, quantitativ aber etwa 25mal schwächer (3). Nach den Angaben des Herstellers findet es oral als Dragée zu 3 mg, als Novadral liquidum zu 6 mg/ml und als Novadral retard zu 15 mg in einem resorptionsverzögernden Dragéekern seine Anwendung. Dabei werden die Dragées oder die Tropfen eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen, und zwar sollen 3mal 1 Dragée/Tag oder 3mal 10 Tropfen ausreichen (10 Tropfen bzw. 1 Dragée enthalten 3 mg). Gelegentlich seien größere oder kleinere Einzelgaben erforderlich. Beim Novadral retard sollen 3 mg sofort resorbiert werden, und der Rest der Wirkstoffmenge soll kontinuierlich in etwa 7 bis 8 Stunden

abgegeben werden. Der Blutdruck soll auf diese Weise auf lange Zeit erhöht bleiben.

Methode

Eigene Versuchsanordnung. 20 Normotoniker im durchschnittlichen Alter von 26 Jahren und 20 Hypotoniker im durchschnittlichen Alter von 40 Jahren standen zur Verfügung. Beide Gruppen wurden getrennt ausgewertet, so daß den voneinander abweichenden durchschnittlichen Altersgruppen von Normotonikern und Hypotonikern keine Bedeutung für die spätere Auswertung beizumessen ist. Bei jeder Versuchsperson wurde viermal nacheinander im Abstand von mindestens je einem Tag eine Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong durchgeführt (24). Dabei fanden der erste und der vierte Schellong-Test immer ohne Medikament als Leerversuche statt. Vor dem zweiten und dritten Test wurden Novadral liquidum und Placebo von Versuchsperson zu Versuchsperson alternierend gegeben.

Im doppelten Blindversuch übergab vor Beginn der Versuchsreihe eine am Experiment unbeteiligte Person die durch ein nur ihr bekanntes Kennzeichen zu unterscheidenden Substanzen, Medikament und Placebo, dem Untersucher, der somit bei der Verabreichung und Messung nicht darüber unterrichtet war, ob er der Testperson das Placebo oder das Medikament gab. Bei den einzelnen Messungen wurde genau darauf geachtet, daß die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten wurden. Anstelle des von Schellong vorgeschriebenen Treppensteigens machten die Versuchspersonen als Belastungsprobe 20 Kniebeugen. Sonst wurden, wie üblich, der Blutdruck und die Pulsfrequenz in vollkommener Ruhe, im Stehen, anschließend im Liegen und nach Belastung im Liegen gemessen. Die Versuchspersonen wurden im gleichen Untersuchungszimmer auf einer gut gepolsterten Liege und bei kontrollierter Zimmertemperatur untersucht. Bei allen Messungen wurden derselbe Blutdruckapparat und dasselbe Stethoskop benutzt. Gemessen wurde am rechten Arm an einem besonders markierten Punkt der maximalen Palpierbarkeit der Arteria cubitalis. Blutdruck und

Herzfrequenz wurden im Abstand von einer Minute gemessen. Bei der Frequenzmessung wurden die Pulsschläge von 10 Sekunden ausgezählt. Gewicht, Größe und Körpertemperatur der Versuchspersonen wurden registriert.

Die Versuchspersonen kamen nüchtern zum Versuch, entweder morgens noch vor dem Frühstück, sonst kurz vor dem Mittagessen oder nachmittags, nachdem sie in den letzten 4 Stunden nichts mehr zu sich genommen hatten. Die Dosis betrug pro kg Körpergewicht 1 mg Novadral liquidum, was dem 20—30fachen der angegebenen Normdosis entspricht. Das Medikament wurde immer eine Stunde vor Beginn des Schellong-Tests eingenommen, um eine bestmögliche Resorption und damit vergleichbare Meßergebnisse zu bekommen. In Vorversuchen erhielten 3 Versuchspersonen Novadral liquidum in 25facher Überdosis und Placebo. Gleich nach der Verabreichung wurden Blutdruck und Pulsfrequenz im Liegen gemessen und protokolliert; während der nachfolgenden 4 Stunden wurden diese Messungen wiederholt. Bei keinem der Versuche ergab sich ein Effekt auf diese Größen. Es fehlte somit ein exakter Anhaltspunkt, wann Novadral liquidum ein Maximum der zu prüfenden Wirkung hat, obwohl innerhalb einer Stunde ein Effekt hätte erwartet werden müssen. — Es ergaben sich für jede Versuchsperson bei vier Versuchen 480 Meßwerte, also bei 40 Versuchspersonen 19 200 Zahlen für die statistische Auswertung.

Die Versuchspersonen. Zur Kennzeichnung der Versuchspersonen sei erwähnt, daß die Normotoniker kreislaufgesunde Patienten und Studenten, die Hypotoniker sämtlich stationäre Patienten der Medizinischen Klinik waren. Die Hypotonien wiesen eine unterschiedliche Pathogenese auf: z. B. Hypotonien in der Rekonvaleszenz mit Dysregulationen nach Infekten oder Operationen, sporadisch auftretende hypodynamische Fehlregulationen nicht näher geklärter Ursache, ausgeprägte chronische, konstitutionelle Störungen bei Asthenikern und schließlich sogenannte essentielle Hypotonien. Da die klinische Überprüfung des Medikaments möglichst an einem Krankengut der hypotonen und hypodynamen Dysregula-

tionen vorgenommen werden sollte, wie es in der ärztlichen Praxis ständig angetroffen wird, wurde die Art der Hypotonien bei der Auswahl der Patienten nicht besonders berücksichtigt. Von jeder einzelnen Versuchsperson wurden graphische Einzeldarstellungen der vier Regulationsprüfungen gemacht. Die jeweils vier Kurven für die beiden Leerversuche und die Versuche mit Novadral und Placebo wurden später untereinander verglichen, um am charakteristischen Verlauf der Kurven festzustellen, ob Unterschiede zwischen dem Leerversuch, dem Placeboversuch und dem Novadralversuch zu erkennen sind.

Aus dem Vergleich der Schellong-Teste einer einzelnen Versuchsperson läßt sich nur feststellen, ob sich bei ihr eine gewisse objektive und subjektive Besserung durch die Verabreichung des Sympathomimetikums bemerkbar macht. Um nun einen ersten Eindruck von der Wirkung des Mittels auf die Gesamtheit der Versuchspersonen zu bekommen, wurden von allen auf gleiche Zeitabschnitte bezogenen Meßwerten die arithmetischen Mittelwerte gebildet. Daraus ergab sich je eine graphische Darstellung für die Normotoniker und die Hypotoniker (Abb. 2 und Abb. 3).

Die Mittelwertskurven bieten nichts Auffälliges. Leerversuch, Placeboversuch und Novadralversuch zeigen sich untereinander identisch. Die Frequenz, der systolische und der diastolische Druck lassen während der einzelnen Phasen der Kreislauffunktionsprüfung den gleichen Verlauf erkennen. „Aufstehzacke“ und „Hinlegezacke“, Belastungsgipfel, die Erhöhung der Pulsfrequenz während der Stehphase und die Anhebung des diastolischen Blutdrucks in dieser Phase erfahren keine bedeutende Veränderung. Allenfalls ließe sich beim Novadral-Versuch ein Anstieg der Blutdruckwerte von höchstens 1–2 mm Hg gegenüber dem Placeboversuch feststellen. Der optische Vergleich der Kurven innerhalb der graphischen Einzeldarstellungen und der Mittelwerte bei der graphischen Gesamtdarstellung kann aber für die Frage der Arbeit nur eine orientierende Information liefern. Eine verallgemeinerungsfähige Aussage ist erst durch einen statistischen Test möglich.

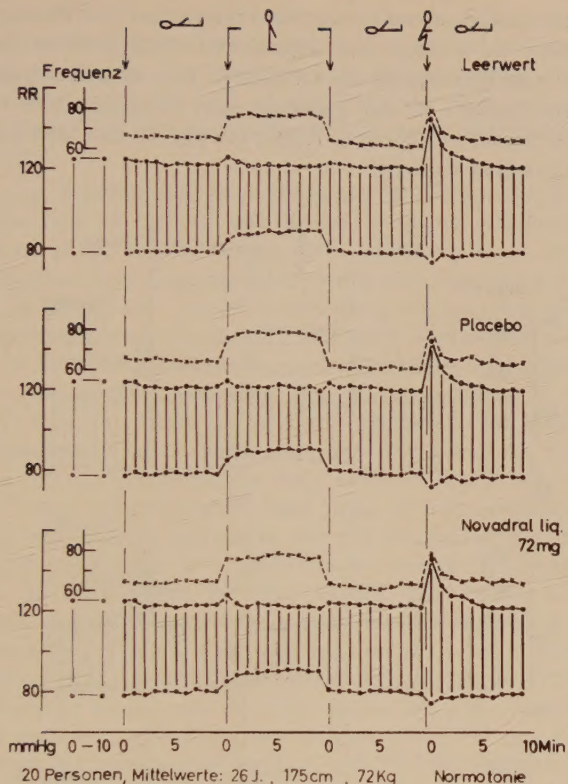


Abb. 2: Darstellung aller Mittelwerte von 20 Normotonikern in drei Schellongschen Kreislauffunktionsprüfungen. Leerversuch, Placebo- und Novadralversuch sind in den einzelnen Phasen nahezu identisch

Angewandte statistische Methoden*. Die statistischen Tests erleichtern die Frage, ob auf Grund eines bestimmten Untersuchungsmaterials eine Hypothese aufrecht zu erhalten ist oder verworfen werden muß. Dazu wird

* Herrn Prof. Dr. Dr. S. Koller und Herrn Dr. K. Überla (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz) sei auch an dieser Stelle für Beratung und Unterstützung gedankt.

die zu untersuchende Frage auf eine einheitliche Form gebracht. Es werden die sogenannte Nullhypothese und die Alternativhypothese formuliert. Die Alternativhypothese besagt z. B., daß zwischen zwei Versuchsreihen ein Unterschied besteht. Die Nullhypothese besagt, daß kein Unterschied vorliegt.

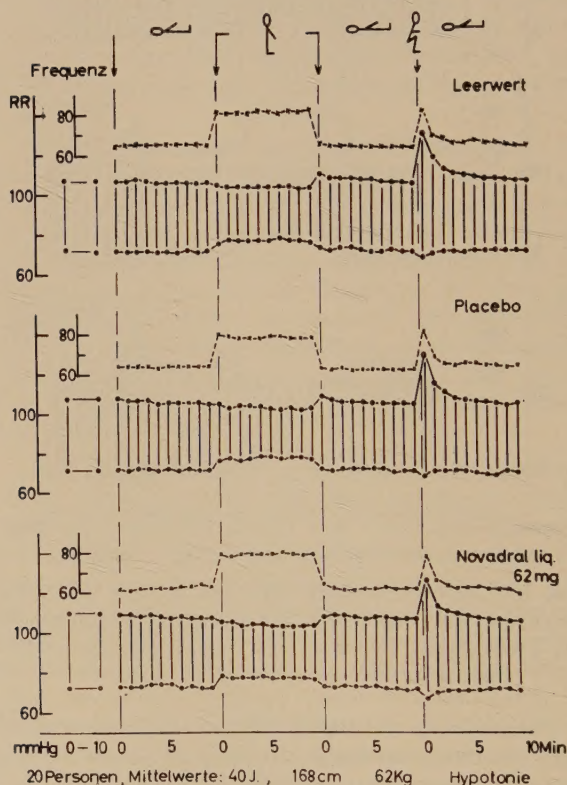


Abb. 3: Dieselbe Darstellung der Mittelwertskurven wie in Abb. 2, hier für 20 Hypotoniker. Die Kurven sind wiederum in ihrem Verlauf nahezu identisch

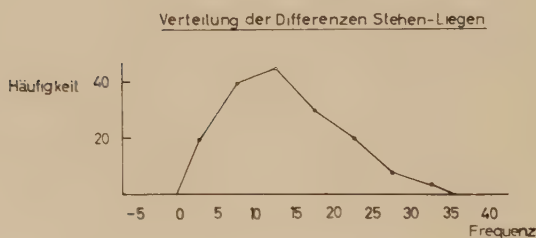
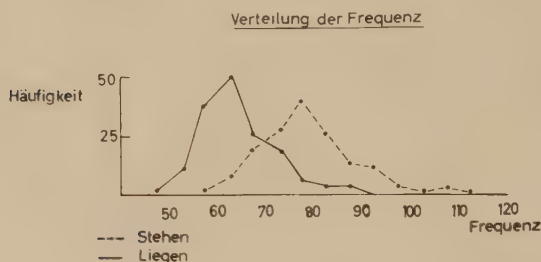
Im vorliegenden Fall kam nicht der einfache t-Test zur Anwendung. Die Beobachtungsreihen wurden einan-

der zugeordnet; es konnte daher ein etwas modifiziertes, schärferes Verfahren angewendet werden, der sogenannte t-Test im paarweisen Vergleich (12). Dabei werden die Differenzen gebildet, und an der Höhe der Differenzen wird geprüft, ob sich ihr Mittelwert sicher von Null unterscheidet.

Am Beispiel der Verteilung der Herzfrequenz im Liegen und im Stehen soll dieses Vorgehen erläutert werden (Abb. 4). Die Kurve der Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung aller Mittelwerte der Frequenz einmal im Liegen und einmal in aufrechter Stellung bei 160 Kreislaufregulationsprüfungen. Bei den Kurven lassen sich 2 deutliche Häufigkeitsgipfel abgrenzen. Im Liegen haben die meisten Patienten eine durchschnittliche Frequenz von 64 und in aufrechter Stellung von 78 Pulsschlägen/min. Im mittleren Teil der Abbildung ist die dazugehörige Verteilung der Differenzen zwischen Stehen und Liegen wiedergegeben. Null liegt am alleräußersten Rand, also nahezu außerhalb der Verteilungskurve. Zusätzlich wurden bei 20 Normotonikern und 20 Hypotonikern die Differenzen zwischen Liegen und Stehen bestimmt und mit dem t-Test im paarweisen Vergleich berechnet. Bei einem t-Wert von $t_{0,01} = 2,87$ oder größer ist die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit bei 18 Freiheitsgraden kleiner als 1%. Nun liegen hier die t-Werte weit darüber, nämlich für die Normotoniker bei $t_{0,01} = 9,23$ und die Hypotoniker bei $t_{0,01} = 8,276$. Man kann also mit ausreichender Sicherheit behaupten, daß sich die Herzfrequenzen im Stehen und Liegen unterscheiden. Der gesicherte Unterschied kommt in der unteren Abbildung mit einem positiven Zeichen zum Ausdruck.

Als Kriterium für die Kreislaufregulation empfehlen sich die Differenzen, die sich beim Vergleich der im Stehen und bei Belastung erhaltenen Meßwerte mit den im Liegen gewonnenen ergeben; sie sind hier also für alle vier Fälle zu bestimmen: für die beiden Leerversuche und die Versuche mit Novadral und Placebo. Aus dem Vergleich dieser Differenzen bei der Gegenüberstellung von Leerversuch und Novadral ergeben sich wiederum Differenzen, die eine Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments bei der einzelnen Versuchsperson ge-

statten. Aus der Größe dieser Differenzen und ihrer Verteilung über die je 20 Versuchspersonen in beiden Gruppen läßt sich dann mit Hilfe des t-Testes feststellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Arzneimittel und dem Placebo hinsichtlich der für Novadral zu erwartenden Wirkung besteht.



Statistisches Beispiel

<u>VERGLEICH</u> Stehen gegen Liegen	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Frequenz	+	+

+ gesicherter Unterschied

Abb. 4: Beispiel für die Verwendung des t-Testes im paarweisen Vergleich. — Oben: Deutlicher Unterschied der Häufigkeitsverteilung der Herzfrequenz im Liegen und Stehen bei 160 Schellongtesten. — Mitte: Die dazugehörige Verteilungskurve der Differenzen, wobei Null nahezu außerhalb der Verteilungskurve liegt. — Unten: Ergebnis bei angewandtem t-Test an 20 Normo- und Hypotonikern. Das Zeichen + bedeutet eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 1% ist. Das Ergebnis ist damit statistisch signifikant

Tab. 1: Ergebnisse von 12 t-Testen im paarweisen Vergleich von Placebo- und Leerversuch. Bei den Normotonikern zeigt sich ein fraglicher Unterschied der Herzfrequenz. Kein Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%. Fraglicher Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%. Gesicherter Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%. Eine Wirkung von Placebo gegenüber dem Leerversuch besteht nicht

Vergleich	Variable	Differenz	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Placebo gegen Leerversuch	Frequenz	Stehen—Liegen	(+)	—
		Kniebeugen—Liegen	—	—
	Systol. Druck	Stehen—Liegen	—	—
		Kniebeugen—Liegen	—	—
	Diastol. Druck	Stehen—Liegen	—	—
		Kniebeugen—Liegen	—	—

— kein Unterschied

(+) fraglicher Unterschied

+ gesicherter Unterschied

Ergebnisse. Insgesamt wurden 36 solcher t-Teste durchgeführt und die zugehörigen Irrtumswahrscheinlichkeiten mit Hilfe einer t-Tabelle ermittelt. Bei keinem der t-Teste ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%. Die einzelnen Ergebnisse sind

zur besseren Veranschaulichung in den drei folgenden Tab. 1, 2 und 3 wiedergegeben. In der Tab. 1 werden die Schellongteste „Placebo“ gegen den Leerversuch verglichen. Der Strich bedeutet, daß

Tab. 2: Ergebnisse von 12 t-Testen im paarweisen Vergleich von Novadral liquidum und Placebo. Hier zeigt sich bei den Hypotonikern ein fraglicher Unterschied des diastolischen Druckes zwischen Stehen und Liegen. Kein Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%. Fraglicher Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%. Gesicherter Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%. Es besteht kein Wirkungsunterschied zwischen Novadral und Placebo

Vergleich	Variable	Differenz	Signi- fikanz bei 20 Normo- tonikern	Signi- fikanz bei 20 Hypo- tonikern
Novadral liquidum 1 mg/kg gegen Placebo	Frequenz	Stehen— Liegen	—	—
		Kniebeugen —Liegen	—	—
	Systol. Druck	Stehen— Liegen	—	—
		Kniebeugen —Liegen	—	—
	Diastol. Druck	Stehen— Liegen	—	(+)
		Kniebeugen —Liegen	—	—

— kein Unterschied

(+) fraglicher Unterschied

+ gesicherter Unterschied

kein Unterschied besteht, das eingeklammerte Kreuz (+), daß nur ein fraglicher Unterschied besteht, und das Kreuz +, daß ein gesicherter Unterschied zwischen den beiden Schellongtesten vorliegt. Nur bei der Herzfrequenz besteht zwischen Steh- und Liegeversuch ein fraglicher Unterschied. Alle anderen

Tab. 3: Ergebnisse von 12 t-Testen im paarweisen Vergleich von dem Versuch mit Novadral liquidum und dem Leerversuch. Bei allen 12 t-Testen zeigt sich kein Unterschied. Kein Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%. Fraglicher Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%. Gesicherter Unterschied: Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%. Es besteht kein Unterschied in der Wirkung beim Vergleich von Novadral und dem Leerversuch

Vergleich	Variable	Differenz	Signifikanz bei 20 Normotonikern	Signifikanz bei 20 Hypotonikern
Novadral liquidum 1 mg/kg gegen Leerversuch	Frequenz	Stehen—Liegen	—	—
		Kniebeugen—Liegen	—	—
	Systol. Druck	Stehen—Liegen	—	—
		Kniebeugen—Liegen	—	—
	Diastol. Druck	Stehen—Liegen	—	—
		Kniebeugen Stehen—	—	—

— kein Unterschied

(+) fraglicher Unterschied

+ gesicherter Unterschied

zeigen keinen Unterschied. Die Tab. 2, in der Novadral mit Placebo verglichen wird, ergibt nur einen fraglichen Unterschied, und zwar bei den Hypotonikern für die Differenz Stehen—Liegen des diastolischen Blutdrucks. Die Tab. 3 enthält nun noch den Vergleich von Novadral und Leerversuch, und hier zeigt sich bei keiner der drei Variablen ein gesicherter oder fraglicher Unterschied. Alle drei Vergleiche weisen so nur zwei fragliche Unterschiede auf. Aber auch diese müssen außer Betracht bleiben, da bei 100 t-Testen stets fünf zufällig das 5%-Niveau erreichen dürfen, d. h. bei 36 t-Testen etwa zwei. Eine Wirkung von peroral gegebenem Novadral® auf die Kreislaufgrößen, die im Schellong-Test gemessen werden, läßt sich auf Grund der durchgeführten Untersuchungen nicht nachweisen.

Diskussion. Novadral wird seit einem Jahrzehnt als Dragée, in Tropfenform oder als Retardform mit einem resorptionsverzögerndem Dragéekern oral verabreicht und auf seine Wirkung hin erprobt. Von zwölf klinischen Veröffentlichungen sprechen sich zehn für eine sehr gute bzw. gute und nur zwei gegen eine Wirksamkeit von Novadral bei dieser Applikationsform aus.

So stellte Edelhoff (5) bei Behandlung von 42 Patienten fest, daß Novadral oral eine besonders gute Wirkung bei toxisch bedingten Kreislaufschäden zeige, die im Anschluß an eine Pneumonie, Angina oder andere Infektionskrankheiten aufgetreten waren. Die Behandlung erstreckte sich über Tage bis Wochen. Teutsch (27) berichtet von besonders guten Wirkungen bei hypodiastolischen Regulationsstörungen, während bei normo- oder hyperdiastolischen Störungen eine unerwünschte Verschiebung der breiten Druckamplitude nach der hypertonen Seite hin aufgetreten sei. Auerbach (1) beobachtete an 60 Personen mit hypotonem Symptomenkomplex, orthostatischer Kreislaufinsuffizienz und neurozirkulatorischen Dystonien hauptsächlich eine subjektive Besserung des

Allgemeinzustandes, doch sei bei mehr als 20 Personen auch der systolische Blutdruck um 15 bis 20 mm Hg angestiegen. Heynemann (10) behandelte 1000 stationäre Patienten aller Art, zum größten Teil Kurpatienten, wobei er einen auffallend hohen blutdrucksteigernden Effekt erzielte. Messemer (19) verwandte Novadral retard bei 110 Patienten, davon 70 mit orthostatischen Regulationsstörungen, 10 mit migränoiden Zuständen und 30 Hypertonien mit Beschwerden zerebralsklerotischer Art, bei denen der Blutdruck nach zu starkem Absinken infolge von Rauwolfia-Alkaloiden wieder gehoben werden mußte. Hammer (7) führte seine Untersuchungen an 62 Patienten mit neurozirkulatorischer Dystonie durch. Der Blutdruck sei durchschnittlich um 5—15 mm Hg angestiegen bei einer Verbreiterung der Blutdruckamplitude, besonders bei Regulationsstörungen im Stehen. Hanke (8) behandelte 152 Patienten; der Blutdruck habe systolisch um 20 mm Hg und diastolisch um 10 mm Hg zugenommen. Rather (21) verabreichte 222 Patienten Novadral® liquidum und beobachtete sie über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu 2 Jahren. 168 Patienten zeigten eine objektive Besserung. Besonders gut sprachen ihm zufolge die toxisch bedingten Hypotonien, wie schon Edelhoff (5) beschrieben hatte, auf Novadral liquidum an, die orthostatischen Kreislaufdysregulationen dagegen weniger. Lederbogen und Manns (15) gaben 72 Patienten Novadral retard und registrierten eine Blutdruckerhöhung von 21,2/9,4 mm Hg, bei einigen Kranken sogar von 40/30 mm Hg. Schlake (23) konnte Kreislaufregulationsstörungen, die nach Psychopharmaka mit blutdrucksenkendem Effekt auftraten, gut beseitigen. Dagegen stellten Spitzbarth und Schoner (25) bei 11 Normotonikern in Kontrollversuchen für die Prüfung von Monoaminoxidasehemmern (MAOH) keine Veränderung der Blutdruck- und Pulswerte nach Novadral fest. Erst nach Gaben des MAOH Marsilid® stieg der Blutdruck deutlich an. Heinecker und Nanay (9) verabreichten ohne gleichzeitige Gabe von MAOH-Substanzen Novadral liquidum, das bei den meisten Versuchspersonen sich hinsichtlich des Ruheblutdruckes als unwirksam erwies.

Am Rande sei darauf verwiesen, daß mit Novadral bei parenteraler Applikation im Gegensatz zur peroralen Therapie zweifellos Erfolge erzielt werden. Viele Veröffentlichungen (26) weisen darauf hin. An einem Beispiel der Therapie mit pressorischen Pharmaka in der Klinik, hier bei einem Herzinfarkt, soll diese Wirkung belegt werden (Abb. 5).

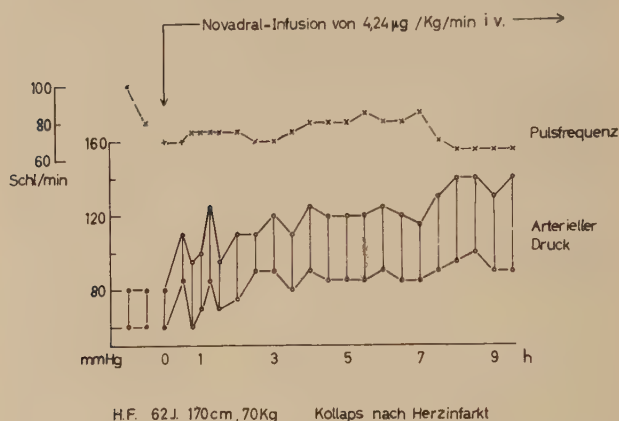


Abb. 5: Anstieg der Blutdruckwerte während einer Novadralinfusion nach einem Herzinfarkt

Vergleicht man die Versuchsmethoden der einzelnen Arbeiten mit der Methode des doppelten Blindversuchs, so läßt sich unschwer erkennen, worin die Gründe für die erhebliche Abweichung von den meisten der bisherigen Ergebnisse zu suchen sind. Die Art der jeweils gewählten Untersuchung läßt bei der Frage nach einer Wirkung von Novadral zu viele nicht kontrollierte Einflüsse auf Blutdruck und Pulsfrequenz unberücksichtigt. Fast bei allen Untersuchungen wurde Novadral über Wochen, Monate, ja sogar bis zu zwei Jahren verabreicht. Vor Beginn der Novadral-Applikation wurden 1—3 Kontrollmessungen gemacht, und dann

wurden die Patienten in großen Abständen einbestellt. Sicherlich kann gerade bei einem noradrenalinähnlichen Derivat, das ja in relativ kurzer Zeit im Organismus wieder abgebaut wird, nur eine Messung, die in einem entsprechenden Zeitraum nach der Verabreichung durchgeführt wird, zeigen, ob sich ein Effekt bemerkbar macht.

Auch fällt auf, daß bei vielen Autoren die gute Wirkung von Novadral bei toxisch bedingten Kreislaufschäden nach Infekten in der Zeit der Rekonvaleszenz beobachtet wurde. Bei diesen Versuchspersonen bessern sich aber, soweit sie einen kompensationsfähigen Kreislauf haben, die Blutdruckwerte im Fortschritt der Genesung meist ganz von selbst. Das gleiche gilt auch für die Untersuchungen an einer größeren Zahl von Kurpatienten; bei ihnen kann der Blutdruck schon allein durch die Kur und das damit verbundene Gefäßtraining ohne jegliche Einnahme von Medikamenten höhere Werte als vorher erreichen. Am wenigsten zwingend sind positive Ergebnisse bei einer oralen Novadralbehandlung zu erwarten, wenn diese ohne Placebo über große Zeiträume in einer ärztlichen Praxis durchgeführt wurde, da sich die Kreislaufverhältnisse ganz unabhängig vom Medikament erheblich ändern können. Hinsichtlich der oralen Anwendung läßt sich durch die klinische Prüfung von Novadral liquidum mit Hilfe des doppelten Blindversuchs, wie sie hier durchgeführt wurde, sicher sagen, daß selbst bei 20—30facher Überdosis kein wesentlicher Effekt auf die geprüften Variablen des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Schellongschen Kreislauffunktionsprüfung gegenüber einem Placebo nachweisbar ist. Jedenfalls fand sich bei unseren 40 Probanden kein Hinweis dafür. Es läßt sich allerdings logisch nicht ausschließen, daß bei hunderten

von Versuchen ein einzelner Effekt nachweisbar sein könnte, der dann aber sicher klinisch keine praktische Bedeutung hätte. Aus den eigenen Versuchen und der Literatur geht daher hervor, daß eine orale Anwendung von Novadral in jeglicher Form, sei es als Dragée, liquidum oder als Retard-Form angesichts der mangelnden Wirksamkeit als nutzlos angesehen werden muß.

Auf die Frage nach einer möglichen Resorption des Novadral® durch den Magen-Darm-Trakt soll nur kurz eingegangen werden. Credner, Renwanz und Hinze (4) konnten an Meerschweinchen nachweisen, daß Novadral vornehmlich durch die Monoaminoxidase abgebaut wird. Da Spitzbarth und Schoner (25) und Heinecker und Nanay (9) in ihren Versuchen nach parenteraler Gabe von Monoaminoxidasehemmern bei darauf folgender oraler Novadralbehandlung gute Blutdruckwirkungen erzielen konnten, muß eine Resorption angenommen werden. Es liegt die Vermutung nahe, daß Novadral nach seiner Resorption im Magen-Darmtrakt noch vor oder während der Passage der Leber in so kurzer Zeit abgebaut wird, daß selbst bei größten Dosen keine wirksame Menge mehr in den großen Kreislauf gelangt und daher kein Effekt auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz nachweisbar ist.

Zusammenfassung

Novadral liquidum wurde bei je 20 gesunden Normotonikern und 20 Hypotonikern im doppelten Blindversuch auf seine Blutdruckwirkung hin geprüft. Als Kreislauffunktionsprüfung wurde der Test von Schellong gewählt. Die Dosis betrug 1 mg/kg Novadral liquidum, also das 20—30fache der vom Hersteller empfohlenen Dosis.

Voruntersuchungen über 4 Stunden hatten keine Wirkung gezeigt und somit keinen besonders günstigen Zeitpunkt für den Beginn des Schellongtestes ergeben; Novadral wurde daher eine Stunde vor Beginn der Funktionsprüfung eingenommen. Einen Tag vor und nach den Versuchen mit Novadral®- bzw. Placebogaben wurden außerdem Schellongteste als Kontroll- bzw. Leerversuche durchgeführt. Die Resultate wurden statistisch mit dem t-Test im paarweisen Vergleich ausgewertet.

Beim Vergleich der einzelnen Abschnitte der Schellongschen Kreislauffunktionsprüfungen zwischen Novadral- und Placebo- oder Leerversuchen ergab sich für keine Meßgröße eine signifikante Differenz. Novadral liquidum per os in 20—30facher Überdosis hat keinen nachweisbaren Effekt auf die Veränderungen gezeigt, die während einer Schellongschen Kreislauffunktionsprüfung hinsichtlich der Herzfrequenz, des systolischen und des diastolischen Blutdrucks auftreten; dies gilt sowohl für die Hypotoniker als auch für die gesunden Normotoniker.

Da kritische klinische Prüfungen anderer Untersucher auch keinen eindeutigen Blutdruckeffekt nach Novadral in der Dragée-Form gefunden hatten, entbehrt eine perorale Verordnung somit einer klinisch-pharmakologischen Grundlage.

Literatur

- (1) Auerbach, H.: *Ärztl. Praxis* **9**: 13 (1957). — (2) Craver, B. N.: *Ann. Acad. Sci. New York* **64**: 463 (1956). — (3) Credner, K., K. Neugebauer: *Arzneimittel-Forsch.* **3**: 462 (1953). — (4) Credner, K., G. Renwanz, H. J. Hinze: *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **243**: 85 (1962). — (5) Edelhoff, W.: *Med. Klin.* **49**: 413 (1954). — (6) Engelhardt, A., H. J. Schümann: *Arzneimittel-Forsch.* **3**: 205 (1953). — (7) Hammer, F.: *Med. Welt* **1961**: 2420. — (8) Hanke, F.: *Ärztl. Praxis* **14**: 224 (1962). — (9) Heinecker, R., J. Nanay: *Arch. Kreisla.-Forsch.* **42**: 63 (1963). — (10) Heynemann, K.: *Med. Klinik* **56**: 880 (1961). — (11) Kaczmarek, E., H. Puppe: *Arzneimittel-Forsch.* **3**: 203 (1953). — (12) Koller, S.: *Statistische Auswertungen*. Herausgegeben von Rauen, H. M. Biochemisches Taschenbuch, S. 1186. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956. —

- (13) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Thieme, Stuttgart 1963. — (14) Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme, Stuttgart 1964. — (15) Lederbogen, Kl., Kl. J. Manns: Münch. med. Wschr. **105**: 470 (1963). — (16) Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie. Springer, Berlin 1959. — (17) Lindner, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler und Mediziner. Birkenhäuser, Basel und Stuttgart 1960. — (18) Martini, P.: Klin. Forsch. **4**: 266 (1963). — (19) Messemer, E.: Ther. Gegenw. **100**: 597 (1961). — (20) Modell, W. J.: Pharmacy and Pharmakol. **11**: 577 (1959). — (21) Rather, H.: Landarzt **37**: 153 (1961). — (22) Rein, H., M. Schneider: Physiologie des Menschen. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960. — (23) Schlake, F.: Münch. med. Wschr. **105**: 470 (1963). — (24) Schellong, E., B. Lüderitz: Regulationsprüfungen des Kreislaufs. Steinkopff, Darmstadt 1954. — (25) Schoner, W., H. Spitzbarth: Z. Kreisl.-Forsch. **51**: 1143 (1962). — (26) Spengler, G. A.: Schweiz. med. Wschr. **90**: 580 (1960). — (27) Teutsch, W.: Med. Klin. **50**: 1383 (1955).

Lebenslauf

Am 5. Juli 1939 wurde ich, Herbert Albrecht, als zweites Kind des Oberstudiendirektors Herbert Albrecht und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Bing, in Berlin geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1950 in die Alte Landesschule in Korbach/Waldeck ein und legte dort Ostern 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach einjährigem Aufenthalt in den Vereinigten Staaten von Amerika wurde ich im Sommersemester 1960 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert und bestand am 15. Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung. Die anschließenden zwei Semester verbrachte ich an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg. Seit dem Wintersemester 1963/64 studiere ich wieder an der Johannes Gutenberg-Universität, bin im 10. Semester und beabsichtige, mich im Sommer 1965 zur medizinischen Staatsprüfung zu melden.

Herrn Privatdozent Dr. E. F. Gersmeyer danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise, Herrn Professor Dr. R. Duesberg, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, für die Erlaubnis zur Durchführung der Versuche in seiner Klinik.

Für die eingehende Beratung beim statistischen Teil der Arbeit habe ich Herrn Professor Dr. Dr. S. Koller, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, und Herrn Dr. K. Überla zu danken.

